

Thomas Birk¹, Stephan K. Weiland¹, Jutta Schumann¹, Michael Person¹,
Kenneth Mundt^{1,2}, Ulrich Keil¹

¹ *Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität Münster*

² *Department of Biostatistics and Epidemiology, University of
Massachusetts at Amherst*

Historische Kohortenstudie in der deutschen Kautschukindustrie: Zielsetzung, Studiendesign und Erhebungsverfahren

Zusammenfassung

1991 wurde in der deutschen Kautschukindustrie mit der Durchführung einer historischen Kohortenstudie über das Berufskrebsrisiko begonnen. Zielsetzungen der Studie und Aspekte des Studiendesigns wie Auswahl der Unternehmen, Definition der Kohorte, Abschätzung der beruflichen Exposition und Wahl der Vergleichspopulation werden beschrieben und diskutiert. Die Verfahren zum Aufbau der Kohorte, zur Bestimmung des Vitalstatus und gegebenenfalls der Todesursache der Kohortenmitglieder werden dargestellt. Bei annähernd 2800 Todesfällen im Beobachtungszeitraum von 1981 bis 1991 wird es möglich sein, auch für seltene Todesursachen Aussagen zur beruflichen Gefährdung zu machen.

Bereits 1954 berichteten Case & Hosker¹ von Übersterblichkeiten an Blasenkrebs bei Beschäftigten der britischen Kautschukindustrie. Weitere epidemiologische Studien in den USA, Grossbritannien und anderen Staaten folgten^{2–13}. Unterschiedliche Ergebnisse bei der Untersuchung von Übersterblichkeiten an bestimmten bösartigen Erkrankungen in Grossbritannien (Blasenkrebs)¹⁴ und den USA (Leukämien und Lymphome)^{15,16} wiesen frühzeitig auf die Notwendigkeit hin, nationale Besonderheiten und Unterschiede hinsichtlich der Exposition bei der Produktion von Reifen und von technischen Gummiartikeln zu berücksichtigen. Diese Unterschiede betreffen sowohl den Einsatz von

Chemikalien als auch die Produktionsverfahren.

In der Bundesrepublik Deutschland wurde die Diskussion über die Notwendigkeit, in der Reifen- und Gummiindustrie eine umfangreiche epidemiologische Studie durchzuführen, von Arbeitsmedizinern, die den Eindruck hatten, dass Larynx- und Zungenkarzinome in einzelnen Betrieben gehäuft auftreten, neu belebt. Seit 1991 wird, gefördert von der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie und dem Bundesminister für Forschung und Technologie, eine epidemiologische Studie in der deutschen Kautschukindustrie durchgeführt, die mit über 15000 Personen in der Hauptuntersuchungsgruppe

der männlichen, deutschen und gewerblich Beschäftigten eine der grössten betriebsepidemiologischen Studien in der Bundesrepublik darstellt.

Um möglichst schnell einen Überblick über das Mortalitätsgeschehen in dieser Industrie zu gewinnen, wurde die Studie als historische Kohortenstudie konzipiert. Es wird die Sterblichkeit einer definierten Kohorte von aktiven und ehemaligen Beschäftigten der deutschen Kautschukindustrie vom 1.1.1981 bis zum 31.12.1991, d.h. über 11 Jahre, verfolgt und zur Sterblichkeit einer nach Alter, Geschlecht und Kalenderjahr standardisierten Vergleichspopulation in Beziehung gesetzt. Im einzelnen soll in dieser Studie:

- eine Deskription der Gesamtsterblichkeit und der Sterblichkeit an bösartigen Neubildungen von aktiven und ehemaligen Beschäftigten der deutschen Gummiindustrie in den Jahren 1981 bis 1991 vorgenommen werden;
- die Hypothese überprüft werden, dass diese Beschäftigten einem gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöhten Risiko ausgesetzt sind, an bestimmten bösartigen Neubildungen zu sterben (Tabelle 1);

– festgestellt werden, ob für weitere bösartige Neubildungen Übersterblichkeiten bestehen;
 – der Zusammenhang zwischen Übersterblichkeiten an bestimmten bösartigen Neubildungen und Merkmalen der Arbeitsplatzexposition untersucht werden;
 – der Datensatz im Hinblick auf Übersterblichkeiten an anderen Todesursachen analysiert werden¹⁷. Die vorliegende Arbeit soll Aspekte des Studiendesigns und die angewandten Verfahren zum Aufbau der Kohorte und zur Bestimmung des Vitalstatus, der Todesursachen sowie der Exposition von Kohortenmitgliedern darstellen und diskutieren.

Deutsche Kautschukindustrie und Studienpopulation

In der deutschen Kautschukindustrie wird eine Vielzahl von Gummiartikeln hergestellt. Der Großteil der Produktion entfällt dabei auf die beiden Produktbereiche „Reifen“ und „technische Weichgummiartikel“ (z.B. Keilriemen, Schläuche, Metallgummiartikel, Walzenbezüge etc.)¹⁸. Der typische Ablauf der Produktion von Gummiartikeln geht von der Herstellung der produktspezifischen Mischung über die Formung und die Zusammenführung der einzelnen Komponenten zur Vulkanisation und der Endbearbeitung des jeweiligen Produktes (s. Abb. 1). Neben verschiedenen Kautschukarten (Naturkautschuk sowie unterschiedliche Synthesekautschuktypen) kommen hunderte von Chemikalien, wie z.B. Vulkanisationsbeschleuniger und -verzögerer, Füllstoffe, Weichmacher, Alterungsschutzmittel, Haft- und Trennmittel etc., zum Einsatz. Die meisten Chemikalien werden bei Beginn der Verarbeitung zugegeben, andere Stoffe, wie Lösungsmittel, werden während des Verarbeitungsprozesses eingesetzt. Bei der Verarbeitung, insbesondere beim Vulkanisations-

ICD-9	Todesursache
001–999	Alle Todesursachen
140–208	Bösartige Neubildungen
140–149	Bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Rachens
141	der Zunge
150–159	Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane und des Bauchfells
151	des Magens
160–165	Bösartige Neubildungen der Atmungsorgane
161	des Kehlkopfes
162	der Luftröhre, Bronchien und Lunge
185–189	Bösartige Neubildungen der Harn- und Geschlechtsorgane
185	der Prostata
188	der Harnblase
191	Bösartige Neubildungen des Gehirns
200–208	Bösartige Neubildungen des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes
200–203	Bösartige Neubildungen des lymphatischen Gewebes (ohne Morbus Hodgkin, ICD: 201)
200	Lymphosarkom und Retikulumzellsarkom
204–208	Leukämien

Tabelle 1. Ausgewählte Todesursachen, für die die Hypothese einer erhöhten Sterblichkeit in der Kohorte überprüft werden soll.

sationsprozeß, entstehen zusätzlich komplexe chemische Verbindungen^{19,20}.

Im Jahr 1992 umfasste die Kautschukindustrie in den alten Bundesländern 232 Unternehmen mit 289 Betrieben, von denen 8 Prozent Grossbetriebe mit mehr als 1000 Beschäftigten waren²¹. Von den insgesamt über 95 000 Beschäftigten der gummiverarbeitenden Industrie waren über 50% in den Grossbetrieben tätig. Der Anteil der Lohnempfänger an allen Beschäftigten betrug 73 Prozent²².

Für die vorliegende epidemiologische Studie wurden die Unternehmen und Betriebe so ausgewählt, dass die beiden zentralen Produktbereiche (Reifen, technische Gummiartikel) in die Untersuchung einbezogen werden konnten. Ausserdem mussten bei der Auswahl logistische und finanzielle Gesichtspunkte berücksichtigt werden. Daher wurden in die Studie ausschliesslich Grossbetriebe aufgenommen und eine Beschränkung auf einige wenige Unternehmens-

standorte vorgenommen. Neben Standort und Betriebsgrösse stellte sich die Qualität der in den Unternehmen und Betrieben verfügbaren Informationen zur Bildung der Kohorte und zur Bestimmung der beruflichen Exposition der Kohortenmitglieder als entscheidendes Kriterium für die Einbeziehung in die Studie heraus.

Es wurden schliesslich drei Unternehmen mit insgesamt 5 Betrieben ausgewählt. Die Betriebe, die zu meist schon im letzten Jahrhundert gegründet wurden und in drei (alten) Bundesländern angesiedelt sind, vertreten sowohl den Bereich der Reifen- als auch den der technischen Gummiartikelproduktion. Es handelt sich bei allen in die Studie aufgenommenen Betrieben um Grossbetriebe mit 1500 bis 4000 Beschäftigten (Stand: 1991). Die Studienpopulation bilden die gewerblich Beschäftigten dieser Betriebe. Dies waren ungefähr 15% aller in den alten Bundesländern gewerblich Beschäftigten dieses Industriezweiges.

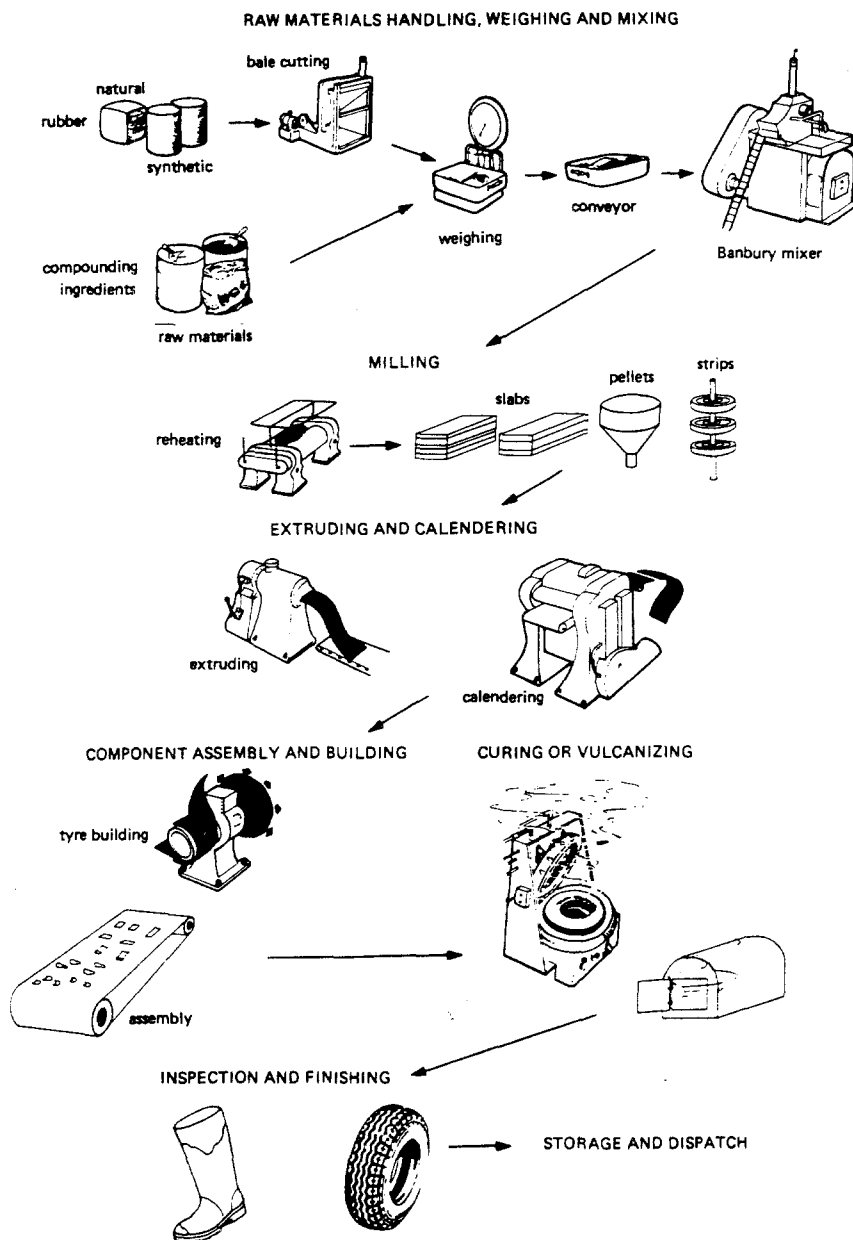


Abb. 1. Ablaufschema der Herstellung von Gummiartikeln (Quelle: International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. The rubber industry. Volume 28; Lyon, 1982: 48).

Untersuchungsgruppen

Die Hauptuntersuchungsgruppe der Studie bilden männliche, deutsche und gewerblich Beschäftigte. 1991 waren über 25% der gewerblich Beschäftigten in den 5 Betrieben ausländische und 17% weibliche Beschäftigte. Die Mög-

lichkeit, diese Gruppen in die Studie aufzunehmen, wurde geprüft. In bezug auf ausländische Frauen und Männer ergaben sich erwartungsgemäss Probleme bei der Bestimmung des Vitalstatus und der Todesursache, da viele dieser Beschäftigten am Ende ihres Erwerbslebens in ihre Heimatländer

zurückkehren. Für die Gruppe der Frauen insgesamt wurden Schwierigkeiten bei der Bestimmung des Vitalstatus, hervorgerufen durch Namensänderungen, erwartet. Für weibliche und für ausländische Beschäftigte wurden schliesslich Lösungswege erarbeitet, die eine spätere Einbeziehung in die Studie und damit eine Berücksichtigung ihrer Expositions- und Mortalitätserfahrung ermöglichen. Die folgende Darstellung beschränkt sich auf die Gruppe der deutschen, männlichen und gewerblich Beschäftigten. Die Vorgehensweise bei ausländischen und weiblichen Beschäftigten wird zu einem späteren Zeitpunkt beschrieben.

Definition der Studienkohorte: Einschlusskriterien

In die Kohorte aufgenommen wurden Personen, die:

1. am 1.1.1981 in einem der fünf Betriebe beschäftigt waren oder
2. als ehemalige Beschäftigte sich am 1.1.1981 bereits in Rente befanden oder
3. nach dem 1.1.1981 in einem der fünf Betriebe neu eingestellt wurden.

ad. 1. Der Beginn des Beobachtungszeitraums (1.1.1981) wurde durch die Notwendigkeit bestimmt, auf elektronisch gespeicherte Informationen zur Kohortenbildung zurückgreifen zu können. Auch wurde davon ausgegangen, dass Todesbescheinigungen, auf denen die Information über die Todesursache dokumentiert ist, in den Gesundheitsämtern häufig nur bis zu 10 Jahre aufbewahrt werden.

ad. 2. Die Anzahl der zu erwartenden Todesfälle in der Kohorte wird bestimmt von der Länge des Beobachtungszeitraums, der Grösse der Kohorte und von ihrer Altersstruktur. Ein Ziel der Studie ist es, auch für seltene Krebserkrankungen

aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Da aufgrund des Studiendesigns und der Datenlage der mögliche Beobachtungszeitraum in dieser Studie 11 Jahre beträgt, wurden ehemalige, sich am Beginn der Beobachtungsperiode in Rente befindende Beschäftigte mit in die Kohorte aufgenommen. Bei dieser Gruppe handelt es sich um ehemalige Beschäftigte, die am 1.1.1981 als Rentner bei der Betriebskrankenkasse versichert waren, und somit hauptsächlich um Personen, die erst im Rentenalter oder kurz zuvor (z.B. Vorruhestand) aus einem der fünf Betriebe ausgeschieden sind. Die Einbeziehung dieser Gruppe führt zu einer deutlichen Erhöhung der Zahl der zu erwartenden Todesfälle in der Kohorte und ermöglicht zudem, Aussagen über lange zurückliegende Expositionen zu machen. Allerdings müssen die Beobachtungen, die sich auf diesen Teil der Studienkohorte beziehen, aufgrund möglicher Selektionsmechanismen vorsichtig interpretiert werden²³.

ad. 3. Nach dem Beginn der Beobachtungszeit neu in die Unternehmen eintretende Beschäftigte wurden in die Kohorte aufgenommen, um keine Informationen zu verlieren und um die reale Fluktuation in den Unternehmen auch in der Studie abzubilden.

Ausschlusskriterien

Personen, die weniger als 12 Monate in einem der 5 Betriebe beschäftigt waren, wurden nicht in die Kohorte aufgenommen. Der Ausschluss der kurzzeitig beschäftigten Personen aus der Kohorte führt zu einer erheblichen Reduzierung des Aufwands bei der Datenerhebung und zu einem nur geringen Verlust an der Aussagekraft der Studie. Zudem weisen Kurzzeitbeschäftigte häufig ein spezifisches Hintergrundrisikoprofil auf²⁴. Aussagen über berufsbedingte Krebsrisiken von Kurzzeitbeschäftigten sind

mit dieser Studie daher nicht möglich.

Ebenfalls aus der Kohorte ausgeschlossen wurden Personen, die am Stichtag 85 Jahre alt oder älter waren. Personen, die während der Beobachtungszeit das 85. Lebensjahr vollendeten, wurden bis zu diesem Zeitpunkt berücksichtigt. Der fünfundachtzigste Geburtstag ist somit Endpunkt der Beobachtung. Der Grund für diese Altersbegrenzung liegt in der mit zunehmendem Alter häufig abnehmenden Validität der Diagnosen auf den Todesbescheinigungen (Problem Multimorbidität)^{25–27} und der wachsenden Zeitspanne zwischen beruflicher Exposition und Mortalität.

Enumeration der Kohorte

Entsprechend der Kohortendefinition muss es möglich sein, alle potentiellen Kohortenmitglieder zu Beginn bzw. bei dynamischen Kohorten auch während der Beobachtungsperiode zu identifizieren. Betriebliche Personalbanken enthalten in der Regel nur Informationen über die Beschäftigungsverhältnisse der vergangenen zwei Jahre. Die Daten aller ausgeschiedenen Personen werden routinemässig in den Datenbanken gelöscht und stehen damit auf elektronischer Basis nicht mehr zur Verfügung. Eine Rekonstruktion der Kohorte aus anderen Datenquellen des Betriebes (Abgangsarchive, Entlassungsbücher etc.) ist aufwendig und war für die angestrebte Grösse dieser Studie nicht zu realisieren.

Als alternative Datenquellen für die Kohortenenumeration erwiesen sich die Mitgliederbestandsdateien der Betriebskrankenkassen der Untersuchungsunternehmen. Die Umstellung der Mitgliederbestandsführung der Betriebskrankenkassen auf elektronische Datenverarbeitung erfolgte i. d. R. Ende der 70er Jahre und war Ende

1980 in allen beteiligten Betriebskrankenkassen abgeschlossen. Alle Versicherungsverhältnisse, die seit dem Zeitpunkt dieser Umstellung existierten, sind in diesen Dateien gespeichert. Neben aktuell versicherten sind also auch bereits verstorbene und ausgeschiedene Personen in diesen Dateien enthalten. Für die gewerblich Beschäftigten ist aufgrund des Pflichtversicherungsprinzips und der fehlenden freien Kassenwahl eine fast vollständige Übereinstimmung von Versicherten- und Beschäftigtenkollektiv gewährleistet. Dies bestätigten auch Kontrollüberprüfungen anhand betrieblicher Abgangsdokumentationen sowie der aktuellen Personaldateien der drei Unternehmen. Die Kohorte der gewerblich Beschäftigten konnte daher nahezu vollständig rekonstruiert werden. Da nur ein Teil der Angestellten bei den beteiligten Betriebskrankenkassen versichert ist, konnten Angestellte nicht in die Studie einbezogen werden. Die Verwendung der Mitgliederbestandsdateien der Betriebskrankenkassen für die Kohortenbildung wurde durch eine Genehmigung nach §75 SGB X durch das Bundesministerium für Gesundheit ermöglicht. Die übermittelten Informationen enthalten keine Krankheits- oder Leistungsdaten. Die Reduzierung des gesamten Versichertenbestandes der Betriebskrankenkassen auf die nach der Kohortendefinition zu berücksichtigenden Personen gestaltete sich sehr aufwendig und erforderte die zusätzliche Einbeziehung betrieblicher Informationsquellen. Die schliesslich gebildete Kohorte der deutschen, männlichen und gewerblich Beschäftigten in den drei Unternehmen umfasst insgesamt 15662 Mitglieder (s. Tabelle 2).

Bestimmung des Vitalstatus

Der Vitalstatus der definierten Kohorte wurde über 11 Jahre, vom

Unternehmen	Vitalstatus						Σ
	lebend		tot		ungeklärt		
	n	%	n	%	n	%	
A	7752	81,3	1746	18,3	41	0,4	9539
B	3667	82,3	758	17,1	28	0,6	4453
C	1311	84,0	245	15,7	5	0,3	1561
Insgesamt	12730	81,8	2749	17,7	74	0,5	15553

Tabelle 2. Vitalstatus der männlichen, deutschen Kohortenmitglieder nach Unternehmen.

1.1.1981 bis zum 31.12.1991, verfolgt. Die Grundlage für die Bestimmung des Vitalstatus der Kohortenmitglieder bildeten die Datenbanken der Betriebskrankenkassen und der Betriebe. Als lebend am Ende der Beobachtungsperiode (31.12.1991) wurde definiert, wer entweder zu diesem Zeitpunkt noch als beschäftigt oder, bei Rentnern, als versichert in der Betriebskrankenkasse gemeldet war. Mögliche zeitliche Verzögerungen bei der Meldung an die Betriebskrankenkassen, und damit mögliche Fehlerquellen bei der Bestimmung des Vitalstatus, wurden durch Kontrollüberprüfungen der Veränderungsmeldungen der Betriebskrankenkassen für den Zeitraum von Mitte 1991 bis Mitte 1992 berücksichtigt.

Für die im Beobachtungszeitraum aus den Unternehmen ausgeschiedenen Kohortenmitglieder, die anschliessend nicht weiter in der Betriebskrankenkasse versichert waren, wurde der Vitalstatus durch eine Melderegisterauskunft über die Einwohnermeldeämter des letzten bekannten Wohnortes festgestellt. Auf diese Weise konnte auch für die im Beobachtungszeitraum Verstorbenen der Sterbeort und die Sterbebuchnummer ermittelt werden.

Insgesamt führte die Nutzung der betrieblichen Informationen, der Mitgliederdateien der Betriebskrankenkassen und der Melderegisterauskünfte der Einwohner-

meldeämter zu einer annähernd vollständigen Feststellung des Vitalstatus der deutschen, männlichen Kohortenmitglieder am Ende der Beobachtungsperiode (s. Tabelle 2).

Bestimmung der Todesursachen

Die Todesursache der im Beobachtungszeitraum verstorbenen Kohortenmitglieder wurde über die im zuständigen Gesundheitsamt archivierte Todesbescheinigung bestimmt. In der Regel ist das Gesundheitsamt des Sterbeortes für die Archivierung der Todesbescheinigung zuständig. Ausnahmen bilden z.B. die Bundesländer Schleswig-Holstein, Hamburg und seit kurzem Niedersachsen, in denen die Todesbescheinigung in dem Gesundheitsamt des Hauptwohnsitzes des Verstorbenen aufbewahrt wird.

Anhand der bei der Vitalstatusbestimmung gewonnenen Informationen (Hauptwohnsitz, Sterbeort, Sterbebuchnummer) wurden die zuständigen Gesundheitsämter um Kopien bzw. Abschriften der Todesbescheinigungen der verstorbenen Kohortenmitglieder gebeten. Trotz unterschiedlich langer Aufbewahrungsfristen und einem unterschiedlich geregelten Zugang zu den Todesbescheinigungen in den einzelnen Bundesländern konnte eine Aufklärungsrate von über 95% bezüglich der Todesur-

sachen der verstorbenen Kohortenmitglieder erreicht werden. Um bei der Kodierung der Todesursachen eine möglichst identische Vorgehensweise wie bei der Vergleichspopulation (alte Bundesrepublik) zu garantieren, wurden die Kopien bzw. Abschriften der Todesbescheinigungen der verstorbenen Kohortenmitglieder durch die für die routinemässige Kodierung der Todesbescheinigungen zuständigen Mitarbeiter des Statistischen Landesamtes Nordrhein-Westfalen nach den Regeln der ICD-9 kodiert.

Validität der Informationen zur Todesursache

Die Validität der auf den Todesbescheinigungen dokumentierten Todesursache ist seit langem Gegenstand einer nationalen und internationalen Diskussion²⁵⁻³⁵, in deren Mittelpunkt die Validität der Diagnosestellung des Leichenschauers steht.

Im Vergleich zu anderen Krankheitsgruppen, wie z.B. „Ischämische Herzkrankheit“ (ICD 410–414)³⁶, kann bei den bösartigen Neubildungen (ICD 140–208) von einer höheren Validität ausgegangen werden. So hat eine in vier Regionen der Bundesrepublik durchgeführte Studie²⁵ gezeigt, dass im Vergleich zu anderen Todesursachengruppen bei der Gruppe „Bösartige Neubildungen“

ein hoher Prozentsatz der Verstorbenen den Leichenschauern (i.d.R. der zuletzt behandelnde Arzt) bekannt und ein hoher diagnostischer Informationsstand für die Festlegung der Todesursache vorhanden war.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist die Kodierung der Todesbescheinigungen durch die zuständigen Bearbeiter in den Statistischen Landesämtern. Eine Untersuchung über das Kodierverhalten der Signierer verschiedener Statistischer Landesämter bzw. des Statistischen Bundesamtes stellte sowohl für den Bereich der ICD-Hauptgruppe „Neubildungen“ (ICD 140–239) als auch für die 3-stelligen ICD-Codes innerhalb dieser Hauptgruppe eine, wieder im Vergleich zu anderen Krankheitsgruppen, hohe Übereinstimmung zwischen den Signierern fest³⁷. Daher scheint das in dieser Studie gewählte Verfahren, alle Todesbescheinigungen in einem Statistischen Landesamt kodieren zu lassen, gerechtfertigt.

Die Verwendung der Todesursache aus den Todesbescheinigungen ist auch deshalb berechtigt, weil damit Strukturgleichheit für die Studien- und die Vergleichspopulation hinsichtlich der Validität der diagnostischen Angaben auf den Todesbescheinigungen gewährleistet ist.

Bestimmung der beruflichen Exposition

Die Spannweite möglicher Information zur beruflichen Exposition von Beschäftigten reicht von quantitativen Messdaten bis zu qualitativen Informationen, die als einfachste Expositionszuweisung die „Beschäftigung im Betrieb“ beinhalten^{38,39}.

Für längere historische Zeiträume sind in der Regel quantitative Messdaten nur unzureichend oder überhaupt nicht vorhanden. Dies betrifft vor allem historische Ko-

hortenstudien, in denen die Kohortenmitglieder zu Beginn der Beobachtungsperiode zum Teil bereits Jahrzehnte beschäftigt und damit potentiell exponiert waren. Das Wissen über die Gefährlichkeit bestimmter Stoffe, das Wissen um den Einsatz oder die Entstehung dieser Stoffe in bestimmten Arbeitsbereichen oder an einzelnen Arbeitsplätzen sowie die Entwicklung adäquater Messverfahren (sowie die Dokumentation der Messergebnisse) hat sich nur langsam entwickelt und befindet sich in ständiger Fortentwicklung. Messdaten sind daher meist nur für bestimmte Stoffe und Zeiträume und für besonders exponierte Personen vorhanden. Daher werden in der betrieblichen Epidemiologie häufig Surrogatmasse für die Abschätzung der beruflichen Exposition von Beschäftigten verwandt. Diese Situation findet sich auch in den fünf untersuchten Betrieben wieder, in denen Informationen über historische Expositionen nur begrenzt vorhanden sind.

Aufgrund des Einsatzes einer Vielzahl verschiedener Chemikalien und komplexer, bisher nur teilweise analysierter Verbindungen, die z.B. bei der Vulkanisation entstehen, muss in der Kautschukindustrie von einer historisch vielfältigen, nicht auf einen einzelnen Stoff beschränkten und sich im Zeitverlauf verändernden Exposition ausgegangen werden. Dies betrifft beispielsweise die Exposition gegenüber β -Naphthylamin, bestimmte Nitrosaminverbindungen, bestimmte Lösungsmittel oder Asbest^{19,20,40}.

Für die Kohortenstudie wurde daher die „Dauer der Beschäftigung in einem bestimmten Arbeitsbereich“ als der beste Indikator für die Exposition ausgewählt. Dieser Indikator konnte mit den zur Verfügung stehenden Mitteln und mit ausreichender Datenqualität für alle Kohortenmitglieder über den gesamten interessierenden Zeitraum, der teilweise bis in die 40er

Jahre zurückreicht, erfasst werden. Die Arbeitsgeschichten der Kohortenmitglieder wurden anhand der auf der betrieblichen Kostenrechnung basierenden „Zahlstellen“ (2-stellig) und „Kostenstellen“ (4- oder 5-stellig) rekonstruiert. Diese Informationen werden für alle Beschäftigten von den Unternehmen routinemässig dokumentiert und je nach Unternehmen in unterschiedlicher Form über längere Zeiträume archiviert. Die unternehmensspezifische, mehrstufige Systematik der Zahl- bzw. Kostenstellen differenziert im produzierenden Bereich nach räumlich abgrenzbaren Anlagenkomplexen oder Fertigungsverfahren, im nicht produzierenden Bereich nach betrieblicher Aufgabenstellung.

Zahl- oder Kostenstellen geben allerdings keine Auskunft über die konkrete Tätigkeit eines Beschäftigten. Diese ist auch in anderen betrieblichen Informationsquellen nur sporadisch dokumentiert. Daher können verschiedene Tätigkeiten innerhalb eines Arbeitsbereiches nicht getrennt betrachtet werden. Statt dessen werden die Arbeits- oder Funktionsbereiche als Grundlage für ein Expositions-Klassifikationsschema verwandt. Ein mehrstufiges Klassifikationsschema wird entwickelt, welches Arbeitsbereiche mit ähnlicher Exposition in Gruppen zusammenfasst. Für den Bereich der Reifenfertigung werden z.B. die Gruppen „Vorbereitung“, „Reifenbau“, „Vulkanisation“ und „Endkontrolle/Endbearbeitung“ gebildet. Im Bereich der Fertigung technischer Gummiartikel lässt die vorhandene Information i.d.R. nur eine Klassifikation nach Produkten bzw. Produktgruppen zu.

Das so gebildete Klassifikationsschema wird in vielen Aspekten den in anderen Studien verwendeten Schemata ähneln^{2,4}. Es wird eine nach Stadien des Herstellungsprozesses oder Aufgabenbereichen (z.B. Instandhaltung) differenzier-

te Risikoanalyse der exponierten Belegschaft in den fünf Untersuchungsbetrieben erlauben.

Wahl der Vergleichspopulation

Als Vergleichspopulation wurde die Bevölkerung der Bundesrepublik (alte Bundesländer) im Zeitraum von 1981 bis 1991 ausgewählt. Die erforderlichen Daten für den Beobachtungszeitraum wurden über das Statistische Bundesamt in Form von demographischen und Mortalitätsdaten, gegliedert nach Alter, Geschlecht, Nationalität (Deutsche/Ausländer) und Kalenderjahr, erhoben.

Um den Einfluss regionaler Faktoren auf die Gesamtsterblichkeit und die todesursachenspezifische Mortalität in der Kohorte abschätzen zu können⁴¹, wird die Bevölkerung desjenigen Bundeslandes, in dem die jeweiligen Betriebe ihren Standort haben, als Vergleichspopulation für eine unternehmens- und betriebsspezifische Analyse herangezogen.

Berechnung von Risikomassen und Aussagekraft der Studie

Zunächst werden für die Gesamtsterblichkeit sowie für die Mortalität an spezifischen Todesursachen in der Gesamtkohorte und in Teilkohorten Standardized Mortality Ratios (SMR) berechnet. Hierbei werden die in der Kohorte beobachteten Todesfälle zu der aufgrund der Mortalität in der Vergleichsbevölkerung erwarteten Anzahl von Todesfällen in Beziehung gesetzt. Die in den jeweiligen Beobachtungsjahren (1981 bis 1991) erwartete Anzahl von Todesfällen wird durch Addition der Produkte aus den alters- (5-Jahres-Altersgruppen), geschlechts- und nationalitätsspezifischen Mortalitätsraten in der Vergleichspopulation und den entsprechenden

Personenjahren in der Kohorte berechnet:

$$SMR = \frac{\sum_i a_i}{\sum_i N_{1i} \left(\frac{b_i}{N_{0i}} \right)}$$

a_i = Anzahl der beobachteten Todesfälle in der Kohorte in den jeweiligen Altersstrata

b_i = Anzahl der beobachteten Todesfälle in der Vergleichspopulation in den jeweiligen Altersstrata

N_{0i} = Anzahl der Personen in der Vergleichspopulation in den jeweiligen Altersstrata

N_{1i} = Anzahl der Personenjahre in der Kohorte in den jeweiligen Altersstrata

In weiteren Analysen wird der Einfluss unterschiedlicher Expositionsbedingungen durch Stratifikation in Abhängigkeit von Zeitraum und Dauer der Beschäftigung sowie der Tätigkeit in bestimmten Expositionsbereichen untersucht. Die statistische Kraft (Power) der Studie, bestehende Übersterblichkeiten an bestimmten bösartigen Erkrankungen im statistischen Sinne als „signifikant“ zu erkennen, ist abhängig von der erwarteten Anzahl der Todesfälle und vom tatsächlichen Relativen Risiko. Die zugrundeliegenden Relativen Risiken (RR), die in dieser Studie mit einer Power von 80% bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ erkannt werden können, sind $RR=1,1$ für „Bösartige Neubildungen“ (ICD-9: 140–208), $RR=1,53$ für Blasenkarzinome (ICD-9: 188) und $RR=1,94$ für Larynxkarzinome (ICD-9: 161)⁴². Damit ist die Studie in der Lage, auch für seltene Todesursachen aussagekräftige Ergebnisse liefern zu können.

Diskussion und Ausblick

Die Durchführung der historischen Kohortenstudie wurde bestimmt

durch die begrenzte Verfügbarkeit von Informationen zur Kohortenbildung, zur Bestimmung der Exposition und zu möglichen Störvariablen in den Unternehmen. Weiterhin erschwerend wirkten sich zu kurze Aufbewahrungsfristen und unterschiedliche Zugangsregelungen für Todesbescheinigungen in verschiedenen Bundesländern aus.

Um die Bildung der Kohorte von mehr als 15000 aktiven und ehemaligen Beschäftigten von fünf Grossbetrieben der deutschen Kautschukindustrie mit einem vertretbaren Aufwand durchführen zu können, war der Zugang zu den Mitgliederbestandsdateien der Betriebskrankenkassen der Unternehmen Voraussetzung. Die Aufbewahrungsfristen in den Gesundheitsämtern machten eine Beschränkung der Beobachtungsdauer auf 11 Jahre notwendig. Der Vitalstatus der Kohortenmitglieder und die Todesursache der im Beobachtungszeitraum verstorbenen Kohortenmitglieder konnte nahezu vollständig bestimmt werden, so dass hier keine Verzerrungen der Studienergebnisse zu erwarten sind. Mit annähernd 2800 Todesfällen im Beobachtungszeitraum von 1981 bis 1991 wird es in dieser Studie möglich sein, auch für seltene Todesursachen aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

Da es in der Bundesrepublik nur wenige gut funktionierende Krankheitsregister gibt, war unsere Kohortenstudie auf die Verwendung von Mortalitätsdaten begrenzt. Die Studie eignet sich daher besonders für die Untersuchung bösartiger Erkrankungen mit hoher Letalität. Da bestimmte Krebserkrankungen (z.B. Blasenkarzinom, Larynxkarzinom) inzwischen therapeutisch besser beeinflussbar sind, kann eine Mortalitätsstudie möglicherweise ein erhöhtes Risiko für diese Erkrankungen nicht vollständig abbilden⁴³.

Zudem ist es in historischen Kohortenstudien nur schwer möglich,

Störvariablen mit zu berücksichtigen. Dies betrifft insbesondere individuelle Risikofaktoren wie Rauchen oder Alkoholkonsum, da diese Informationen in der Regel nur für einen Teil der Kohortenmitglieder vorhanden sind. Angaben zum individuellen Rauchverhalten und Alkoholkonsum konnten auch in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt werden. Allerdings können Störvariablen nur ein gering erhöhtes Risiko vollständig erklären. Starke Zusammenhänge zwischen Krankheit und Exposition lassen sich i. d. R. nicht allein durch Störvariablen erklären, da hierzu eine deutlich unterschiedliche Verteilung des jeweiligen Risikofaktors in der Studienpopulation im Vergleich zur Standardpopulation notwendig wäre⁴⁴.

In historischen Kohortenstudien können häufig nur Surrogatmasse für die Exposition der Beschäftigten verwandt werden. Auch in dieser Studie ist die Expositionszuordnung auf eine Klassifikation nach Arbeits- bzw. Funktionsbereichen begrenzt. Eine spezifischere Klassifikation war für diese Kohortengröße und anhand der existierenden Informationen nicht realisierbar. Unter der Voraussetzung, dass die Messungenaugigkeit und damit die mögliche Fehlklassifikation bezüglich der Exposition nicht systematisch zwischen Erkrankten und nicht Erkrankten differiert, würde dies jedoch zu einer Unterschätzung, nicht zu einer Überschätzung vorhandener Risiken führen.

Sollten sich bei der Analyse Übersterblichkeiten an bestimmten Todesursachen ergeben, müssen diese durch in die Kohorte eingebettete Fall-Kontroll-Studien näher untersucht werden. Hierbei ist aufgrund der geringeren Anzahl der zu untersuchenden Personen eine genauere Bestimmung der Exposition¹⁶ und eine Berücksichtigung von Störvariablen möglich.

Für die Zukunft wird die Durchführung eines Surveillance-Projektes in der deutschen Kautschukindustrie diskutiert. Aufbauend auf der historischen Kohortenstudie sollen das Mortalitäts- und Morbiditätsgeschehen in der deutschen Kautschukindustrie prospektiv und kontinuierlich beobachtet und die mit bestimmten Expositionen bzw. Tätigkeiten verbundenen Risiken abgeschätzt werden. Sich ergebende gesundheitsbezogene Fragestellungen können so schneller beantwortet und gesundheitliche Gefährdungen sowie deren Ursachen frühzeitig erkannt werden. Surveillance bietet nicht nur die Grundlage für die Durchführung sinnvoller präventiver Massnahmen, sondern auch die Möglichkeit, die Wirksamkeit dieser Massnahmen abzuschätzen^{45–47}.

Summary**Historical cohort study in the German rubber industry: Objectives, study design and data collection**

A historical cohort study is carried out to investigate occupational hazards in the German rubber industry since 1991. We present and discuss the study objectives and study design features such as cohort definition, assessment of occupational exposure and selection of the reference population. Cohort enumeration, assessment of vital status and cause of death ascertainment are described. With approximately 2800 deaths throughout the observation period 1981 to 1991 it will be possible also to study the occupational etiology of rare diseases.

Résumé**Etude historique d'une cohorte analysant l'industrie allemande du caoutchouc: But, design de l'étude et procédure d'élevation**

En 1991 d'ébute l'étude historique d'une cohorte analysant l'industrie allemande du caoutchouc et les maladies professionnelles provoquant le cancer. Les objectifs et les aspects de l'étude, de même que les critères de choix des entreprises, la définition de la cohorte, l'estimation de l'exposition professionnelle et les critères de choix de la population de référence sont décrits et commentés. Également sont présentés les processus de constitution de la cohorte, la définition de la constitution actuelle et dans certains cas les causes du décès de membres de la cohorte. L'observation de près de 2800 cas mortels sur une période allant de 1981 à 1991 permet une description – également dans le cas de mortalités rares – des risques professionnels encourus.

Literaturverzeichnis

- 1 *Case RAM, Hosker ME.* Tumour of the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales. *Br J Prev Soc Med* 1954; 8:39–50.
- 2 *Fox AJ, Lindars DC, Owen R.* A survey of occupational cancer in the rubber and cablemaking industries: results of five-year analysis, 1967–1971. *Br J Ind Med* 1974; 31:140–151.
- 3 *McMichael AJ, Spirtas R, Kupper LL.* An epidemiologic study of mortality within a cohort of rubber workers, 1964–1972. *J Occup Med* 1974; 16:458–464.
- 4 *McMichael AJ, Spirtas R, Gamble JF, Tousey PM.* Mortality among rubber workers: relationship to specific jobs. *J Occup Med* 1976; 18:178–185.
- 5 *Monson RR, Nakano KK.* Mortality among rubber workers. I. White male union employees in Akron, Ohio. *Am J Epidemiol* 1976; 103:284–296.
- 6 *Kilpikari I, Pukkala E, Lehtonen M, Hakama M.* Cancer incidence among Finnish rubber workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 51:65–71.
- 7 *Holmberg B, Westerholm P, Maasing R, Kestrup L, Gumaelius K, Holmlund L, Englund A.* Retrospective cohort study of two plants in the Swedish rubber industry. *Scand J Work Environ Health* 1983; 9(Suppl 2):59–68.
- 8 *Norseth T, Andersen A, Giltvedt J.* Cancer incidence in the rubber industry in Norway. *Scand J Work Environ Health* 1983; 9(Suppl 2):69–71.
- 9 *Gustavsson P, Hogstedt C, Holmberg B.* Mortality and incidence of cancer among Swedish rubber workers, 1952–1981. *Scand J Work Environ Health* 1986; 12:538–544.
- 10 *Bernardinelli L, De Marco R, Tinelli C.* Cancer mortality in an Italian rubber factory. *Br J Ind Med* 1987; 44:187–191.
- 11 *Negri E, Piolatto G, Pira E, Decarli A, Kaldor J, La Vecchia C.* Cancer mortality in a northern Italian cohort of rubber workers. *Br J Ind Med* 1989; 46:624–628.
- 12 *Sorahan T, Parkes HG, Veys CA, Waterhouse JAH, Straughan JK, Nutt A.* Mortality in the British rubber industry 1946–1985. *Br J Ind Med* 1989; 46:1–11.
- 13 *Carlo GL, Jablinske MR, Lee NL, Sund KG, Corn M.* Reduced mortality among workers at a rubber plant. *J Occup Med* 1993; 35:611–616.
- 14 *Veys CA.* Bladder cancer in rubber workers: the story reviewed and updated. *Plastics and Rubber Processing and Applications* 1981; 1:207–212.
- 15 *Checkoway H, Wilcosky T, Wolf P, Tyroler H.* An evaluation of the associations of leukemia and rubber industry solvent exposures. *Am J Ind Med* 1984; 5:239–249.
- 16 *Keil U.* Malignant Lymphomas Among Rubber and Tire Industry Workers: “A Case-Control Analysis Within a Cohort Study”. [Ph.D.-Dissertation]. Chapel Hill, North Carolina: University of North Carolina, 1980. Dissertation Abstracts International, Ann Arbor, Michigan, USA.
- 17 *Keil U, Weiland SK, Birk T, Spelsberg A.* Epidemiologie der Risiken am Arbeitsplatz. *Soz Präventivmed* 1992; 37:50–63.
- 18 Statistisches Bundesamt. Produktion im produzierenden Gewerbe 1992. Fachserie 4, Reihe 3.1; Wiesbaden, 1993.
- 19 International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. The rubber industry. Volume 28; Lyon, 1982.
- 20 *Rentel KH, Gmehling J, Lehmann E.* Stoffbelastung in der Gummiindustrie. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz – Gefährliche Arbeitsstoffe – GA 39. Dortmund, 1991.
- 21 Statistisches Bundesamt. Betriebe, Beschäftigte und Umsatz im Bergbau und im Verarbeitenden Gewerbe nach Beschäftigungsgrößenklassen 1992. Fachserie 4, Reihe 4.1.2; Wiesbaden, 1993.
- 22 Statistisches Bundesamt. Beschäftigung, Umsatz und Energieversorgung der Unternehmen und Betriebe im Bergbau und im Verarbeitenden Gewerbe 1992. Fachserie 4, Reihe 4.1.1; Wiesbaden, 1993.
- 23 *Arrighi HM, Hertz-Picciotto I.* The evolving concept of the healthy worker survivor effect. *Epidemiology* 1994; 5:189–196.
- 24 *Gilbert ES.* Some confounding factors in the study of mortality and occupational exposures. *Am J Epidemiol* 1982; 116:177–188.
- 25 *Müller W, Bocter N.* Beitrag zur Abschätzung der Aussagekraft der amtlichen Todesursachenstatistik. Eine empirische Untersuchung zur Verbesserung der Validität. In: Der Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit. Schriftenreihe des BMJFFG. Band 253. Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer, 1990.
- 26 *Selikoff IJ.* Influence of age at death on accuracy of death certificate disease diagnosis: findings in 475 consecutive deaths of mesothelioma among asbestos insulation workers and asbestos factory workers. *Am J Ind Med* 1992; 22:505–510.
- 27 *Ron E, Carter R, Jablon S, Mabuchi K.* Agreement between death certificate and autopsy diagnoses among atomic bomb survivors. *Epidemiology* 1994; 5:48–56.
- 28 *James G, Patton RE, Heslin AS.* Accuracy of cause-of-death statements on death certificates. *Public Health Rep* 1955; 70:39–51.
- 29 *Moriyama IM, Baum WS, Haenszel WM, Mattison BF.* Inquiry into diagnostic evidence supporting medical certifications of death. *Am J Public Health* 1958; 48:1376–1387.
- 30 *Steer A, Land CE, Moriyama IM, Yamamoto T, Asano M, Sanefuji H.* Accuracy of diagnosis of cancer among autopsy cases: JNII-ABCC population for Hiroshima and Nagasaki. *Gann* 1976; 67:625–632.

- 31 *Percy C, Dolman A.* Comparison of the coding of death certificates related to cancer in seven countries. *Public Health Rep* 1978; 93:335–350.
- 32 *Frentzel-Beyme R, Keil U, Pflanz M, Struba R, Wagner G.* Mortalitätsdaten und Mortalitätsstatistik. Bedeutung für Gesundheitswesen und epidemiologische Forschung. *Münch Med Wochenschr* 1980; 122:901–906.
- 33 *Percy C, Stanek E, Gloecker L.* Accuracy of cancer death certificates and its effect on cancer mortality statistics. *Am J Public Health* 1981; 71:242–250.
- 34 *Frentzel-Beyme R, Keil U.* Sterblichkeit und Todesbescheinigung. In: Brennecke R, Greiser E, Paul HA, Schach E eds. *Datenquellen für Sozialmedizin und Epidemiologie. Medizinische Informatik und Statistik*, Bd. 29. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1981: 55–77.
- 35 *Selikoff JJ.* Use of death certificates in epidemiological studies, including occupational hazards: discordance with clinical and autopsy findings. *Am J Ind Med* 1992; 22:469–480.
- 36 *Löwel H, Lewis M, Hörmann A, Gostomzyk J, Keil U.* Todesursachenstatistik. Wie sicher ist die Angabe „ischämische Herzerkrankung“? *Dt Ärztebl* 1991; 88: A-2646–A-2651.
- 37 *Giersiepen K, Greiser E.* Verschlüsselung von Todesursachen für Mortalitätsstatistiken – Vergleich von Signierergebnissen in verschiedenen statistischen Ämtern der Bundesrepublik Deutschland und West-Berlin *Öff Gesundheitswes* 1989; 51:40–47.
- 38 *Stewart PA, Blair A, Dosemeci M, Gomez M.* Collection of exposure data for retrospective occupational epidemiologic studies. *Appl Occup Environ Hyg* 1991; 6:280–289.
- 39 *Checkoway H, Pearce NE, Crawford-Brown DJ.* *Research methods in occupational epidemiology.* New York: Oxford University Press, 1989.
- 40 *Spiegelhalter B, Preussmann R.* Occupational nitrosamine exposure. 1. Rubber and tyre industry. *Carcinogenesis* 1983; 4:1147–1152.
- 41 *Veys CA.* Towards causal inference in occupational cancer epidemiology – I. An example of the interpretive value of using local rates as the reference statistic. *Ann Occup Hyg* 1990; 34:349–359.
- 42 *Armstrong B.* A simple estimator of minimum detectable relative risk, sample size, or power in cohort studies. *Am J Epidemiol* 1987; 126:356–358.
- 43 *Veys CA.* Towards causal inference in occupational cancer epidemiology-II. Getting the count right. *Ann Occup Hyg* 1993; 37:181–189.
- 44 *Axelsson O.* Aspects on confounding in occupational health epidemiology. *Scand J Work Environ Health* 1978; 4:85–89.
- 45 *Froines JR, Dellenbaugh CA, Wegman DH.* Occupational health surveillance: a means to identify work-related risks. *Am J Public Health* 1986; 76:1089–1096.
- 46 *Baker EL, Honchar PA, Fine LJ.* Surveillance in occupational illness and injury: concepts and content. *Am J Public Health* 1989; 79 (Suppl) 9–11.
- 47 *Tsai SP, Dowd CM, Cowles SR, Ross CE.* Prospective morbidity surveillance of Shell refinery and petrochemical employees. *Br J Ind Med* 1991; 48:155–163.

Danksagung

Für die Unterstützung bei der Vorbereitung und Durchführung der Datenerhebung sind wir den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der beteiligten Unternehmen zu grossem Dank verpflichtet. Den beteiligten Betriebskrankenkassen und den Leitern und Mitarbeitern vieler Gesundheitsämter, insbesondere Dr. med. K. Plentz und Prof. Dr. med. P. Volk, danken wir für die gute Kooperation. Den Mitarbeitern des Statistischen Landesamtes NRW sind wir für die schnelle und zuverlässige Kodierung der Todesursa-

chen dankbar. Für die wissenschaftliche Beratung danken wir Prof. Dr. med. K. Norporth. Die Studie wird von der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie und vom Bundesministerium für Forschung und Technologie (Förderkennzeichen: 01HK470) gefördert.

Korrespondenzadresse

Univ. Prof. Dr. med. U. Keil, Ph. D.
 Institut für Epidemiologie
 und Sozialmedizin
 Westfälische Wilhelms-Universität
 Domagkstrasse 3
 D-48129 Münster